

Über den Einfluß von Ganglienblockern  
auf die Wirkung  
hyaluronidasehemmender Substanzen

von

GISELA OESTREICH

1960



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München  
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Über den Einfluß von Ganglienblockern auf die Wirkung  
hyaluronidasehemmender Substanzen

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Gisela Oestreich  
aus  
Kassel  
1960



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 28.12.1960

**Meinen Eltern**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41555225\\_0088](https://archive.org/details/IA41555225_0088)

### Inhaltsverzeichnis

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| Problematik .....                         | 5  |
| Eigene Versuche .....                     | 7  |
| Methodik .....                            | 7  |
| Versuchsreihen .....                      | 8  |
| Berechnung und statistische Auswertung .. | 9  |
| Diskussion .....                          | 36 |
| Zusammenfassung .....                     | 36 |
| Literaturverzeichnis .....                | 37 |



### Problematik

M a t h i e s und Mitarbeiter <sup>1-11</sup> haben in früheren Versuchsreihen die Wirkungsweise hyaluronidasehemmender Substanzen am Beispiel der Salicylate, des Phenylbutazons, des Oestronsulfates, der Cortisonderivate und Moorbäder darzustellen versucht. Es wurde nachgewiesen, daß der hyaluronidasehemmende Effekt bei adrenalectomierten Tieren ausbleibt, bei hypophysektomierten dagegen erhalten ist. Dieses Verhalten ließ vermuten, daß die Nebenniere im Wirkungsablauf der hyaluronidasehemmenden Substanzen in vivo erforderlich ist. Nach Versuchen von D o m e n j o z <sup>12</sup>, M a t h i e s <sup>7</sup> und J u n g <sup>13</sup> hat es sich aber gezeigt, daß der Ascorbinsäure-Depletions-effekt, der nach S a y e r s und S a y e r s <sup>14</sup> als Ausdruck der inkretorischen Aktivität der Nebennierenrinde anzusehen ist, unter den untersuchten hyaluronidasehemmenden Substanzen, mit Ausnahme des Cortisons, bei intakten Tieren deutlich ist, bei hypophysektomierten Ratten dagegen ausbleibt. Diese Versuchsergebnisse beweisen, daß die geprüften hyaluronidasehemmenden Substanzen eine Aktivierung der Nebennierenrinde bewirken. Wie bereits erwähnt, bleibt die Nebennierenrindenstimulierung jedoch bei hypophysektomierten Tieren aus, obwohl der hyaluronidasehemmende Effekt erhalten bleibt. Da die zwar vorhandene Nebennierenrindenstimulierung durch hyaluronidasehemmende Substanzen somit nicht für deren hyaluronidasehemmenden Effekt verantwortlich zu machen ist, obwohl andererseits die Anwesenheit der Nebenniere für den hyaluronidasehemmenden Effekt erforderlich zu sein scheint, mußte somit eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung angenommen werden. Diese Vermutung wurde durch Arbeiten von M a t h i e s <sup>10, 15</sup> und S c h e u f e l e <sup>16</sup> gestützt, nach denen die Nebennierenmarkkatecholamine Adrenalin und Noradrenalin nicht nur, wie M a t h i e s und Mitarbeiter <sup>17</sup> sowie S c h m i d t <sup>18</sup> feststellten bei intakten Tieren, sondern auch bei adrenalectomierten Tieren eine Hyaluronidasehemmung zeigen. Wenn nach diesen Untersuchungen eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung der hyaluronidasehemmenden Substanzen anzunehmen ist, so erscheint die Überprüfung des Einflusses von Ganglienblockern auf

den hyaluronidasehemmenden Effekt der einzelnen Substanzen interessant. Es wurde deshalb untersucht, ob Pendiomid als Ganglienblocker einen Einfluß auf die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins, Phenylbutazons, Prednisolons, Oestronsulfates und der Moorbäder ausübt. Die Ganglienblocker blockieren die sympathischen und parasympathischen Ganglien, was durch eine große Anzahl von Versuchen als gesichert erscheint (Moe u. Shideman<sup>19</sup>). Nach Klupp<sup>20</sup> und Zaimis<sup>21</sup> kommt es unter der Wirkung der Ganglienblocker zu einer Zunahme der Empfindlichkeit gegen Adrenalin. Wichtig ist die Feststellung von Bein und Meier<sup>22</sup>, daß die Ganglienblocker die synaptische Übertragung von den Nebennierenerven auf die Markzellen beeinflussen, womit die nervös bedingte Ausschüttung der Pressorhormone aus der Nebenniere gehemmt wird. Eichholtz<sup>23</sup> stellt allgemein fest, daß das Nebennierenmark durch Ganglioplegia blockiert wird. Für die Fragestellung dieser Arbeit bedeuten diese Befunde, daß das Ergebnis einer etwaigen Beeinflussung des hyaluronidasehemmenden Effektes entsprechend wirksamer Substanzen durch Ganglienblocker Rückschlüsse auf die Bedeutung des Nebennierenmarkes für das Zustandekommen einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität zuläßt. Wir haben deshalb vor Verabreichung der zu untersuchenden hyaluronidasehemmenden Substanzen 5 mg Pendiomid/100 g Ratte appliziert. Als Zeitpunkt der Bestimmung nach Applikation der hyaluronidasehemmenden Substanzen wurde das Intervall gewählt, bei dem nach den Arbeiten von Scheufele<sup>16</sup>, Schmidt<sup>18</sup>, Hartmann<sup>24</sup>, Schlierf<sup>25</sup>, Glück<sup>4</sup> und Rösch<sup>26</sup> ohne vorherige Gabe einer ganglienblockierenden Substanz die Maximalwerte der hyaluronidasehemmenden Wirkung gefunden wurden. Diese betragen 15' nach 1 µ Adrenalin i.v./100 g Ratte 41,6% (52,5%), 15 bzw. 30' nach 1 µ Noradrenalin i.v./100 g Ratte 52,7% (57,2%) bzw. 55,1%, 60 bzw. 90' nach 20 mg Phenylbutazon s.c./100 g Tier 64,9% bzw. 31,2%, 80 bzw. 120' nach 2,5 mg Prednisolon s.c./100 g Tier 46,2 bzw. 30,9%, 20 bzw. 50' nach 50 µ Oestronsulfat s.c./100 g Tier 43,1 bzw. 62,6%, 90 bzw. 150' nach Ende eines Bades in einer Suspension des Bad Reichenhaller Moorvorkommens in einer Verdünnung 1:500 bis 37°C und einer Badedauer von 30 Minuten 33,3 bzw. 55,0%.

## Eigene Versuche

### Methodik

Es wurden männliche weiße Ratten im Gewicht von 140 bis 200 g für die Versuche verwendet. Die Durchführung der Versuche erfolgte in Evipannarkose (30 mg Evipan-Natrium/100 g Tier s.c.), wobei nach W i l h e l m i <sup>27</sup> kein störender Einfluß auf die Aktivität der Hyaluronidase besteht. Die Hyaluronidaseaktivität wurde an der Ausbreitung einer Farbstoff- bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor und zu den verschiedenen Zeiten nach Applikation der zu prüfenden Substanzen ermittelt. Hierzu wurde die Bauchhaut der Tiere vor dem Versuch mit Pilca enthaart. Die reine Farbstoffquaddel wurde mit 0,1 ccm einer 1%igen Verdünnung einer 6%igen Evansblau-Stammlösung gesetzt. Zur Herstellung der Farbstoff+Hyaluronidase-Lösung wurde der Inhalt einer Trockenampulle Hyaluronidase (Kinetin) mit 150 IE in 2 ccm der oben genannten Evansblaulösung (1% der 6%igen Stammlösung) gelöst, so daß bei der Injektion von 0,1 ccm 7,5 IE zur Wirkung kamen. Die Quaddeln wurden streng intracutan gesetzt. Die Diffusionsgeschwindigkeit des Farbstoffes bzw. des Farbstoffes+Hyaluronidase wurde an der nach 10 Minuten nach der Quaddelinjektion erreichten Ausbreitung registriert, indem die Konturen auf einen Zelluloidstreifen übertragen und planimetrisch ausgemessen wurden. Naturgemäß zeigt die Farbstoff+Hyaluronidasequaddel eine weit raschere Ausbreitung als die reine Farbstoffquaddel, dagegen weist die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel nach Applikation einer hyaluronidaschemmenden Substanz eine Hemmung der Ausbreitung auf. Nach M a d i n a v e i t i a <sup>28</sup> verläuft das Spreading zweiphasisch, wobei nur die innerhalb der ersten 10 Minuten ablaufende Reaktion als ein sicherer Effekt der Hyaluronidase zu werten ist.

Der Ganglienblocker Pendiomid wurde jeweils i.v. appliziert, 5 mg Pendiomid/100 g Ratte, wozu die Femoralvene freigelegt wurde.

### 1. Versuchsreihe

Es wurden zunächst reine Farbstoffquaddeln und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in oben angegebener Zusammensetzung bzw. Verdünnung gesetzt und deren Ausbreitung nach Ablauf von 10 Minuten gemessen. Sodann wurden 5 mg Pendiomid i.v./100 g Ratte injiziert. Nach weiteren 30 Minuten wurde das Medikament Adrenalin ( $1\mu$ /100 g Tier i.v.) appliziert. Adrenalin stand in einer Lösung 1:1000 zur Verfügung. Um eine geeignete Injektionsmenge zu erhalten, wurde das Medikament Adrenalin zusätzlich noch in physiologischer Kochsalzlösung 1:10 verdünnt, wonach jetzt  $1\mu$  Adrenalin 0,1 ccm der Lösung entsprach. 15 bzw. 30 Minuten nach der Adrenalin-Applikation wurde erneut eine Farbstoff- und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Die ebenfalls nach 10 Minuten nach oben angegebener Methode gemessene Ausbreitung wurde mit den Werten vor Adrenalin- und Pendiomid-Injektion nach unten angegebener Rechnungsweise in Beziehung gesetzt.

### 2. Versuchsreihe

Es wurde in dieser Reihe bei sonst gleicher Versuchsanordnung die Hyaluronidasehemmung durch  $1\mu$  Noradrenalin i.v./100 g Ratte 15 und 30 Minuten nach Injektion festgelegt. Auch Noradrenalin stand in einer Lösung 1:1000 zur Verfügung, welches so gleichfalls mit physiologischer Kochsalzlösung 1:10 verdünnt wurde. Auch hier wurden 30 Minuten vor der Noradrenalin-Applikation 5 mg Pendiomid/100 g Ratte i.v. injiziert.

### 3. Versuchsreihe

Bei diesen Versuchen wurden den Tieren 20 mg Butazolidin s.c./100 g Ratte injiziert. 30 Minuten vor Gabe des Medikamentes Butazolidin wurden 5 mg Pendiomid i.v./100 g Ratte appliziert. Die Hyaluronidasehemmung wurde 60 bzw. 90 Minuten nach Butazolidin-Applikation bestimmt.

### 4. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurden den Tieren 2,5 mg Prednisolon s.c./100 g Ratte injiziert. 30 Minuten zuvor wurden den Tieren wie oben 5 mg Pendiomid i.v./100 g Ratte appliziert. Nach 80 bzw. 120 Minuten wurde die Hyaluronidasehemmung ermittelt.

## 5. Versuchsreihe

Die Hyaluronidasehemmung wurde hier 20 bzw. 50 Minuten nach Applikation von 50  $\mu$  Oestronsulfat s.c./100 g errechnet. 30 Minuten vor Applikation des Medikamentes Oestronsulfat wurden den Tieren 5 mg Pendiomid i.v. /100 g Tier injiziert.

## 6. Versuchsreihe

30 Minuten nach Applikation von 5 mg Pendiomid i.v./100 g Tier wurden die Tiere in eine Suspension des Bad Reichenhaller Moorkvorkommens in einer Verdünnung 1:500 bei 37°C und einer Badedauer von 30 Minuten gebadet. Die Hyaluronidasehemmung wurde 90 bzw. 150 Minuten nach Gabe des Moorbades festgestellt.

## Berechnung der prozentualen Hemmung

Zur Berechnung der Hyaluronidasehemmung wurde angenommen, daß die Ausbreitung der reinen Farbstoffquaddel vor der Injektion von Pendiomid + Medikament einer 100%igen Hemmung (eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidaseaktivität hätte die gleiche Größe), und diejenige der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor der Injektion von Pendiomid + Medikament einer 0%igen Hemmung entspricht. Unter Zugrundelegung dieser beiden Festpunkte wurde aus der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel nach Applikation des Ganglienblockers Pendiomid + Medikament die prozentuale Hyaluronidasehemmung errechnet. Die Farbstoffquaddel nach Applikation von Pendiomid + Medikament diente zur statistischen Feststellung, inwieweit Pendiomid + Medikament auf die Ausbreitung einer Quaddel ohne Hyaluronidasebeigabe einen Einfluß ausübt.

## Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

### 1. Statistische Methodik und statistisches Modell

Bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse war zunächst das Verhalten jedes einzelnen Quaddel-Typus (reine Farbstoff-Quaddel bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel) getrennt zu prüfen und zwar mußte untersucht werden, ob die Diffusionsgeschwindigkeit dieser beiden Quaddel-Typen unter den Bedingungen des Versuches sich verändern. Das statistische Modell, das zur Untersuchung dieser beiden Fragen verwandt wurde, war für beide Quaddel-Typen das gleiche.

Bei der Wahl des statistischen Modelles war zu berücksichtigen, daß die Größe der Quaddel eines bestimmten Typus, die an einem Tier gemessen wurde, von zwei wesentlichen Faktoren abhängt, nämlich dem Versuchstier und dem Zeitpunkt innerhalb des Versuches, zu dem die Quaddel gesetzt wurde. Wir legten dementsprechend der statistischen Auswertung ein lineares statistisches Modell zugrunde, wobei wir annahmen, daß die Veränderungen, die in der Diffusionsgeschwindigkeit eines Quaddel-Typus auftreten, von dem jeweiligen Versuchstier unabhängig sind. Der Einfluß des einzelnen Versuchstieres kommt bei diesem Modell darin zum Ausdruck, daß die Diffusionsgeschwindigkeit des einzelnen Quaddel-Typus vor Beginn der Versuche als eine individuelle physiologische Größe der einzelnen Versuchstiere aufgefaßt wird. Dies bedeutet, daß die Versuchstiere auf einem verschiedenen "Niveau" reagieren. Dagegen ist die Veränderung, die ein Quaddel-Typus im Verlaufe eines Versuches erfährt, unabhängig von dem "Reaktions-Niveau" der einzelnen Tiere, also in gewissem Sinne eine physiologische Konstante.

Ein solches statistisches Modell, wie es oben dargelegt wurde, kann selbstverständlich in der Realität nur näherungsweise erfüllt sein. Die Güte eines statistischen Modelles kann nur dadurch beurteilt werden, daß die Übereinstimmung zwischen denjenigen Werten, die auf Grund des Modelles zu erwarten sind, und denjenigen Werten, die im Versuch tatsächlich beobachtet wurden, geprüft wird. Es ist dabei allerdings eine Ermessensfrage, bis zu welchem Grade man Abweichungen zwischen statistischem Modell und realem Sachverhalt noch tolerieren will oder nicht. Immerhin gibt es statistische Kautelen, mit deren Hilfe man prüfen kann, ob ein statistisches Modell den realen Sachverhalt noch in sinnvoller Weise wiedergibt oder nicht. Bei den vorliegenden Versuchen läßt sich allerdings eine solche Prüfung nicht durchführen, da die Versuchsplanung die hierzu notwendige Gestalt nicht besitzt. Wir konnten allerdings in früheren Versuchen zeigen, daß das von uns gewählte Modell sowohl in statistischer als auch in praktischer Hinsicht den realen Sachverhalt in ausreichend guter Näherung wiedergibt.

Aus dem gewählten statistischen Modell ergibt sich zwangsläufig die Methode der statistischen Auswertung, nämlich eine mehrfache Varianz-

Analyse. Eine solche Varianz-Analyse liefert zunächst in Form der "Rest-Varianz" ein Maß für die Übereinstimmung zwischen statistischem Modell und realem Sachverhalt. Interpretiert man die Abweichung zwischen Modell und realem Sachverhalt als Versuchsfehler, so stellt die Rest-Varianz einen statistischen Schätzwert für diesen Versuchsfehler dar. Unter dem Begriff Versuchsfehler ist jedoch nicht ein reiner experimenteller Fehler zu verstehen, vielmehr bringt die Rest-Varianz zum Ausdruck, in welcher Weise zwischen Tieren eine biologische Variabilität hinsichtlich ihrer Reaktion auf den experimentellen Eingriff besteht. Insofern ist der Versuchsfehler bzw. seine Schätzung, die Rest-Varianz, auch ein Maß für die biologische Variabilität unter den gegebenen Versuchsbedingungen.

Zu prüfen war die Frage, ob zu den verschiedenen Zeitpunkten einer Versuchsreihe die Diffusionsgeschwindigkeit der einzelnen Quaddel-Typen verschieden ist. Dazu dient die Varianz-Komponente "Varianz zwischen den Zeiten" der Varianz-Analysen. Diese Varianz-Komponente ist ein statistisches Maß für die Abweichung zwischen den Diffusionsgeschwindigkeiten zu den verschiedenen Zeitpunkten einer Versuchsreihe. Ist die "Varianz zwischen den Zeiten" statistisch gesichert wesentlich größer als die Rest-Varianz, d.h. der Versuchsfehler, so ergibt sich hieraus, daß die Änderungen in den Diffusionsgeschwindigkeiten nicht mehr als zufällig anzusehen sind. Ob dieses zutrifft, wurde mittels des Varianz-Quotienten-Test (F-Test) geprüft, wozu der Varianz-Quotient  $F_{\text{emp.}}$  zwischen der "Varianz zwischen den Zeiten" und der "Rest-Varianz" errechnet wurden. Es kann nur dann als statistisch gesichert gelten, wenn zwischen den Diffusionsgeschwindigkeiten zu verschiedenen Zeiten einer Versuchsreihe Unterschiede bestehen, und wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit dieses Varianz-Quotienten  $F_{\text{emp.}}$  in der zugehörigen F-Prüfverteilung nicht größer als 5% ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage entspricht der Überschreitungswahrscheinlichkeit dieses Varianz-Quotienten.

Die in den Varianz-Analysen auftretende Varianz-Komponente "Varianz zwischen den Tieren" hat unmittelbar für die Fragestellung, die den Versuchen zugrundeliegt, keine Bedeutung. Sie sagt lediglich darüber etwas aus, ob zwischen den "Reaktions-Niveaus" der einzelnen Versuchstiere statistisch gesicherte Unterschiede bestehen. Der dort angege-

bene Varianz-Quotient  $F_{\text{emp.}}$  hat die gleiche Bedeutung, wie sie oben für die "Varianz zwischen den Zeiten" erläutert wurde. Besitzt dieser Varianz-Quotient in der zugehörigen Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit  $p$ , die kleiner als 5% ist, so kann als statistisch gesichert gelten, daß sich die einzelnen Versuchstiere hinsichtlich ihres "Reaktions-Niveaus" unterscheiden. Sicherlich ist es von allgemeinem physiologischen Interesse zu sehen, daß solche Unterschiede tatsächlich vorliegen.

Die Fragestellung, die den Versuchen zugrunde lag und das vermutete Ergebnis legten es nahe, für die Substanzen Phenylbutazon, Prednisolon, Oestroneulfat, Moorbad das Verhalten der beiden Quaddel-Typen miteinander zu vergleichen. Hierzu wurde eine gemeinsame Varianz-Analyse für die beiden Quaddel-Typen durchgeführt, der das gleiche statistische Modell zugrunde lag, wie es oben erläutert wurde und außerdem noch die zusätzliche Annahme, daß der Unterschied in der Diffusionsgeschwindigkeit der beiden Quaddel-Typen eine von den Versuchstieren und von dem Zeitpunkt der Bestimmung unabhängige Größe sei. Auch bei dieser Varianz-Analyse stellt die "Rest-Varianz" eine Schätzung des Versuchs-Fehlers dar, d.h. sie mißt die Übereinstimmung zwischen dem statistischen Modell und dem im Experiment beobachteten realen Sachverhalt. Die Varianz-Komponente "Zwischen den Zeiten" und "Zwischen den Tieren" haben die gleiche Bedeutung wie oben; das gleiche gilt für den Varianz-Quotienten  $F_{\text{emp.}}$ . Die wesentliche Aussage dieser Varianz-Analyse ist in der Varianz-Komponente "Zeiten - Quaddeln" enthalten. Diese Varianz-Komponente drückt den Unterschied in dem Verhalten der beiden Quaddel-Typen aus. Solange diese Varianz-Komponente statistisch nicht wesentlich größer ist als die Rest-Varianz muß angenommen werden, daß sich die beiden Quaddel-Typen während des gesamten Versuches nur hinsichtlich der Größe ihrer Veränderungen unterscheiden. Trifft die Annahme zu, die den Versuchsreihen 3-6 zugrunde liegt, so ist zu erwarten, daß sich die beiden Quaddel-Typen tatsächlich in dieser Weise verhalten. Die statistische Prüfung besteht wiederum im Vergleich der beiden Varianz-Komponenten mittels des F-Testes; es wird der Varianz-Quotient  $F_{\text{emp.}}$  zwischen der Varianz-Komponente "Zeiten-Quaddeln" und der "Rest-Varianz" berechnet. (Dieses ist allerdings nur dann notwendig, wenn das Mittlere-Abstandsquadrat MAQ der Varianz-Komponente "Zeiten - Quaddeln" größer ist als das MAQ, das zur Rest-Varianz gehört. Ist

dieses nicht der Fall, so muß a priori angenommen werden, daß die Varianz-Komponente "Zeiten - Quaddeln" kleiner ist als die Rest-Varianz; eine Prüfung erübrigt sich somit in diesem Falle.)

Zur Beurteilung etwaiger statistisch gesicherter Veränderungen in den Diffusionsgeschwindigkeiten eines Quaddel-Typus ist es notwendig, einen statistischen Schätzwert für diese Veränderungen zu ermitteln. Dieses geschieht in der Weise, daß zunächst für jeden Zeitpunkt  $t$  einer Versuchsreihe das arithmetische Mittel  $\bar{x}_t$  aus sämtlichen Meßwerten errechnet wird, die zu diesem Zeitpunkt an dem betreffenden Quaddel-Typus beobachtet wurden. Ist dann  $\bar{x}_v$  das arithmetische Mittel, das zu den Werten vor Beginn des Versuches gehört, so ist die Differenz  $\bar{x}_t - \bar{x}_v$  im statistischen Sinne ein Schätzwert für die Veränderung, welche der betreffende Quaddel-Typus zum Zeitpunkt  $t$  gegenüber seinem Wert vor Beginn des Versuches erfährt. Wie bereits oben dargelegt wurde, handelt es sich hierbei um die Schätzungen derjenigen Veränderungen eines Quaddel-Typus, die von dem individuellen Tier unabhängig sind. Die Abweichungen in den Veränderungen, die ein bestimmtes Versuchstier gegenüber diesem "Erwartungswert" aufweist, sind als Versuchs-Fehler (experimenteller Fehler + biologische Variabilität) anzusehen, sie kommen bei den Varianz-Analysen in der Größe der Rest-Varianz zum Ausdruck. Hinsichtlich der Interpretation dieser Mittelwerts-Differenzen ist noch zu bemerken, daß eine negative Differenz eine Verkleinerung ("Hemmung"), eine positive Differenz eine Vergrößerung des betreffenden Quaddel-Typus zu dem betreffenden Zeitpunkt gegenüber seinem Ausgangswert bedeutet.

Neben den Mittelwerten der zu den Zeitpunkten einer Versuchsreihe beobachteten Werten, spielen auch noch die Varianzen  $s^2$  zwischen diesen Werten eine bestimmte Rolle. In der Beurteilung der Versuchsergebnisse. Die Varianz zwischen den Werten, die vor Beginn des eigentlichen Versuches bestimmt wurden, ist ebenfalls ein Ausdruck für die Unterschiede in den "Reaktions-Niveaus" der verschiedenen Versuchstiere. Wenn die Annahme des statistischen Modells zutreffen, d.h. wenn die Tiere auf verschiedene Niveaus, jedoch sonst völlig gleichartig reagieren, so müssen die zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Varianzen  $s^2$  untereinander homogen sein. Ob diese Folgerung aus dem statistischen Modell zutrifft, kann

mittels des Bartlett-Testes geprüft werden, dessen Zweck es ist, die Homogenität mehrerer Stichproben-Varianzen zu prüfen. Es wird hierzu aus den Varianzen, die miteinander zu vergleichen sind, eine Prüfgröße  $\chi^2_{\text{emp.}}$  errechnet, die in unserem Falle für jeden Quaddel-Typus wie Chi-Quadrat von  $n = 2$  Freiheitsgraden verteilt ist. Besitzt die errechnete Prüfgröße  $\chi^2_{\text{emp.}}$  in dieser Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die größer als 5% ist, so darf angenommen werden, daß die Varianzen, die miteinander verglichen wurden, untereinander homogen sind.

## 2. Ergebnis der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der Varianz-Analysen finden sich in den Tabellen 7-12.

In den Schemata der Varianz-Analysen bedeutet

- SAQ : Summen-Abstands-Quadrat der betreffenden Varianz-Komponente;
- MAQ : Mittleres-Abstands-Quadrat der betreffenden Varianz-Komponente;
- $F_{\text{emp.}}$  : Varianz-Quotient zwischen den betreffenden Varianz-Komponenten und der Rest-Varianz;
- p : Überschreitungswahrscheinlichkeit, die dem Varianz-Quotienten  $F_{\text{emp.}}$  in der zugehörigen F-Prüfverteilung höchstens zukommt (nur angegeben, wenn p nicht größer als 5% ist).

Bei den Versuchsreihen 1, 2, 4 und 5 liefern die Varianz-Analysen keinen Hinweis dafür, daß sich die Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel während der Versuche wesentlich verändert hat. Dagegen ergibt sich bei den Versuchsreihen 3 und 6 eine statistisch gesicherte Änderung in der Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel (Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 1%). Für die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel ergeben die Varianz-Analysen, daß bei allen Versuchsreihen, mit Ausnahme der Versuchsreihe 3, statistisch gesicherte Änderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit dieses Quaddel-Typus während der einzelnen Versuche auftreten. Die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage entspricht der Überschreitungswahrscheinlichkeit p des zugehörigen Varianz-Quotienten  $F_{\text{emp.}}$ .

Bevor auf die Interpretation dieser Ergebnisse eingegangen wird, sei noch auf zwei andere Sachverhalte hingewiesen. Am Fuße jeder Varianz-Analyse ist das Ergebnis des Bartlett-Testes angegeben, dessen Bedeutung oben erläutert wurde. Es zeigt sich, daß mit einer einzigen Ausnahme angenommen werden kann (Versuchsreihe 5, Farbstoff-Quaddel), daß die zu den verschiedenen Zeitpunkten einer

Versuchsreihe gehörigen Varianzen  $s^2$  untereinander homogen sind. Die Werte dieser Varianzen sind in den Tabellen 13-18 angegeben, ebenso sind in den Tabellen die Mittelwerte  $\bar{x}_t$  aufgeführt. Sieht man von der genannten Ausnahme ab, so bedeutet dieses Ergebnis, daß zumindest hinsichtlich dieser Folgerung das statistische Modell mit dem real beobachteten Sachverhalt übereinstimmt. Bei der genannten Ausnahme darf vermutet werden, daß es sich hier um einen rein zufällig einmal auftretenden Effekt handelt, der möglicherweise als Meßfehler bedingt ist.

Weiter muß hervorgehoben werden, daß sich aus allen Varianz-Analysen ergibt, daß statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den "Reaktions-Niveaus" der einzelnen Versuchstiere hinsichtlich dem Verhalten der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel bestehen. Würden diese Unterschiede nicht durch die Varianz-Analysen berücksichtigt werden, so würden sie sich in einer Vergrößerung des Versuchs-Fehlers bemerkbar machen, d.h. die Macht der statistischen Teste würde hierdurch erheblich verringert werden. Als Versuchs-Fehler käme in diesem Falle das Mittel aus den Varianzen  $s^2$  in Frage; ein Vergleich der Rest-Varianzen in den Tabellen 7-12 mit den Varianzen  $s^2$  in den entsprechenden Tabellen 13-18 zeigt, daß in allen Fällen die Rest-Varianz erheblich kleiner ist als die Varianzen  $s^2$ . Erst die Berücksichtigung der verschiedenen "Reaktions-Niveaus" der einzelnen Versuchstiere ermöglicht es somit, bereits kleine Unterschiede in den Diffusionsgeschwindigkeiten der einzelnen Quaddel-Typen statistisch zu sichern. Darüber hinaus kommt dem Ergebnis über die Unterschiede in den "Reaktions-Niveaus" unzweifelhaft auch ein biologisches bzw. physiologisches Interesse zu.

Die in den Tabellen 13-18 angegebenen Mittelwertsdifferenzen  $\bar{x}_t - \bar{x}_v$  zeigen, daß es sich bei den Veränderungen in den Diffusionsgeschwindigkeiten bei den Versuchsreihen 1 und 2 um eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität handelt (bei unveränderter Farbstoff-Quaddel), während bei den übrigen Versuchsreihen für beide Quaddel-Typen eine Vergrößerung gegenüber dem Ausgangswert vorliegt. Dabei sind die in den Versuchsreihen 3-6 auftretenden Mittelwertsdifferenzen sehr klein, so daß ihnen praktisch keine Bedeutung zukommt. (Eine Ausnahme bildet die Farbstoff-Quaddel in der Versuchsreihe 6). Die Tatsache, daß diese kleinen Veränderungen dennoch teilweise statistisch ge-

sichert werden konnten, hat ihren Grund darin, daß die Rest-Varianzen bei den vorliegenden Versuchen außerordentlich klein waren.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß bei den Versuchsreihen 3-6 eine Blockade der hyaluronidasehemmenden Wirkung der geprüften Substanzen durch Pendiomid vorliegt. Hieraus darf vermutet werden, daß sich bei diesen Versuchsreihen die beiden Quaddel-Typen hinsichtlich ihrer Veränderungen gleichartig verhalten. Die statistische Prüfung dieser Vermutung führten wir, wie oben dargelegt, mittels mehrfacher Varianz-Analysen durch, deren Ergebnisse in den Tabellen 9-12 angegeben sind. Für die Frage der Gleichartigkeit des Verhaltens der beiden Quaddel-Typen ist wesentlich nur die Größe der Wechselwirkung "Zeiten - Quaddeln" von Bedeutung. Bei den Versuchsreihen 3-5 ist diese Wechselwirkung "Zeiten - Quaddeln" in keinem Falle statistisch gesichert größer als die Rest-Varianz (Versuchs-Fehler); für diese Versuchsreihen darf somit behauptet werden, daß sich die beiden Quaddel-Typen vollkommen gleichartig verhalten. Bei den Versuchsreihen 3 und 5 zeigt sich hierbei, daß unter der Annahme eines gleichartigen Verhaltens der beiden Quaddel-Typen keine statistisch zu sichernde Änderung in den Diffusionsgeschwindigkeiten vorliegt. Bei der Versuchsreihe 4 dagegen liegt eine schwache statistische Sicherung dafür vor, daß die bei den Quaddel-Typen gemeinsame Veränderung nicht mehr zufällig ist.

Bei der Versuchsreihe 6 liegt eine hoch gesicherte Wechselwirkung Zeiten - Quaddeln vor; in diesem Falle kann also das Verhalten der beiden Quaddel-Typen nicht mehr als gleichartig angesehen werden. Aus den Mittelwertsdifferenzen dieser Versuchsreihe ergibt sich, daß dieses durch die wesentlich stärkere Zunahme der reinen Farbstoff-Quaddel gegenüber der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zum Zeitpunkt 150' nach dem Bad bedingt sein dürfte.

Da die Varianz-Analysen nur eine generelle Aussage darüber machen, ob gesicherte Änderungen in der Ausbreitung der Quaddel vorliegen oder nicht, jedoch keine Aussage darüber, zu welchem Zeitpunkt speziell eine gesicherte Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, wurde diese Frage nochmals besonders mittels des Duncan-Testes geprüft. Dieser Test gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit an, mit welcher behauptet werden kann, die in den Tabellen 13-18 angegebenen Mittelwertsdifferenzen seien gesichert von Null verschieden.

Die von uns ermittelten Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden in der Spalte "Sicherung" angegeben, sofern sie nicht größer als 5% waren. Nur in diesem Falle kann nämlich behauptet werden, daß eine statistisch gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit zu dem betreffenden Zeitpunkt vorliegt. Folgendes ist zu beachten. Für diejenigen Versuchsreihen, bei denen ein unterschiedliches Verhalten der beiden Quaddel-Typen vorliegt (1, 2 und 6) wurden die Irrtumswahrscheinlichkeiten einzeln für jeden Quaddel-Typus errechnet und angegeben. Für diejenigen Versuchsreihen dagegen, bei denen sich ein gleichartiges Verhalten der beiden Quaddel-Typen ergab, wurde zunächst in der Spalte "D" der statistische Schätzwert für die bei den Quaddel-Typen gemeinsamen Veränderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit angegeben. Die in der Spalte "Sicherung" aufgeführte Irrtumswahrscheinlichkeit bezieht sich in diesem Falle auf die Veränderung "D".

### 3. Hinweis zur Interpretation der Ergebnisse

Aus den Versuchsreihen 1 und 2 ergibt sich, daß durch Pendiomid keine Blockierung der hyaluronidasehemmenden Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin erzielt werden kann (Zumindest bei der vorliegenden Versuchsanordnung). Für Adrenalin ergab sich 15' p.i. eine Verminderung der Diffusionsgeschwindigkeit um  $37 \text{ mm}^2$ ; frühere Versuche hatten für Adrenalin allein eine Hemmung um  $54 \text{ mm}^2$  zu diesem Zeitpunkt ergeben. Dieses kann als Hinweis dafür dienen, daß durch Pendiomid zwar keine Blockade, möglicherweise aber eine Verringerung der hyaluronidasehemmenden Aktivität des Adrenalins bewirkt wird.

Bei allen anderen Versuchsreihen liegt eine vollständige Blockade der Hyaluronidasehemmung vor; tatsächlich vergrößern sich die Quaddeln sogar. Bei Prednisolon läßt sich diese Vergrößerung schwach sichern. Darüber hinaus sind die Veränderungen der Farbstoff-Quaddel und der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel bei Butazolidin, Prednisolon und Oestransulfat von gleicher Größe.

Beim Moorbad fällt auf, daß sich die reine Farbstoff-Quaddel 150' nach dem Bad stark vergrößert. Die Abweichungen zwischen dem Verhalten der beiden Quaddel-Typen sind in diesem Falle nicht mehr zufällig.

| Tier-<br>gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel      |                            |                            | Farbstoff+Hyase-Quaddel |                            |                            |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                          | vor<br>mm <sup>2</sup> | 15'nach<br>mm <sup>2</sup> | 30'nach<br>mm <sup>2</sup> | vor<br>mm <sup>2</sup>  | 15'nach<br>mm <sup>2</sup> | 30'nach<br>mm <sup>2</sup> |
| 165                      | 110                    | 105                        | 112                        | 193                     | 142                        | 172                        |
| 175                      | 115                    | 115                        | 103                        | 205                     | 170                        | 181                        |
| 165                      | 119                    | 122                        | 107                        | 201                     | 165                        | 177                        |
| 155                      | 129                    | 126                        | 123                        | 210                     | 181                        | 190                        |
| 155                      | 129                    | 109                        | 117                        | 206                     | 172                        | 185                        |

T a b e l l e 1

(I. Versuchsreihe. 1 µ Adrenalin i.v./100 g Ratte.

30 Minuten zuvor 5 mg Pendiomid i.v./100 g Ratte)

| Tier-<br>gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel      |                            |                            | Farbstoff+Hyase-Quaddel |                            |                            |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                          | vor<br>mm <sup>2</sup> | 15'nach<br>mm <sup>2</sup> | 30'nach<br>mm <sup>2</sup> | vor<br>mm <sup>2</sup>  | 15'nach<br>mm <sup>2</sup> | 30'nach<br>mm <sup>2</sup> |
| 165                      | 135                    | 128                        | 127                        | 212                     | 161                        | 191                        |
| 180                      | 101                    | 103                        | 105                        | 204                     | 158                        | 185                        |
| 155                      | 112                    | 105                        | 110                        | 235                     | 172                        | 200                        |
| 175                      | 115                    | 112                        | 110                        | 214                     | 164                        | 192                        |
| 160                      | 107                    | 108                        | 112                        | 221                     | 170                        | 197                        |

T a b e l l e 2

(II. Versuchsreihe. 1 µ Noradrenalin i.v./100 g

Ratte. 30 Minuten zuvor 5 mg Pendiomid/100 g.)

| Tier-<br>gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel      |                            |                            | Farbstoff+Hyase-Quaddel |                            |                            |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                          | vor<br>mm <sup>2</sup> | 60'nach<br>mm <sup>2</sup> | 90'nach<br>mm <sup>2</sup> | vor<br>mm <sup>2</sup>  | 60'nach<br>mm <sup>2</sup> | 90'nach<br>mm <sup>2</sup> |
| 145                      | 122                    | 132                        | 129                        | 195                     | 198                        | 206                        |
| 155                      | 128                    | 133                        | 134                        | 221                     | 222                        | 214                        |
| 160                      | 130                    | 137                        | 141                        | 225                     | 229                        | 219                        |
| 145                      | 125                    | 130                        | 130                        | 190                     | 194                        | 209                        |

T a b e l l e 3

(III. Versuchsreihe. 20 mg Phenylbutazon s.c./100 g  
Ratte. 30 Minuten zuvor 5 mg Pendiomid i.v./100 g.)

| Tier-<br>gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel      |                            |                             | Farbstoff+Hyase-Quaddel |                            |                             |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                          | vor<br>mm <sup>2</sup> | 80'nach<br>mm <sup>2</sup> | 120'nach<br>mm <sup>2</sup> | vor<br>mm <sup>2</sup>  | 80'nach<br>mm <sup>2</sup> | 120'nach<br>mm <sup>2</sup> |
| 175                      | 132                    | 120                        | 132                         | 220                     | 225                        | 227                         |
| 185                      | 119                    | 135                        | 140                         | 213                     | 216                        | 220                         |
| 160                      | 122                    | 127                        | 134                         | 211                     | 208                        | 216                         |
| 165                      | 118                    | 132                        | 137                         | 206                     | 209                        | 210                         |
| 155                      | 136                    | 123                        | 141                         | 223                     | 227                        | 227                         |

T a b e l l e 4

(IV. Versuchsreihe. 2,5 mg Prednisolon s.c./100 g  
Ratte. 30 Minuten zuvor 5 mg Pendiomid i.v./100 g)

| Tier-<br>gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel      |                            |                            | Farbstoff+Hyase-Quaddel |                            |                            |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                          | vor<br>mm <sup>2</sup> | 20'nach<br>mm <sup>2</sup> | 50'nach<br>mm <sup>2</sup> | vor<br>mm <sup>2</sup>  | 20'nach<br>mm <sup>2</sup> | 50'nach<br>mm <sup>2</sup> |
| 155                      | 138                    | 120                        | 123                        | 201                     | 203                        | 200                        |
| 190                      | 111                    | 115                        | 119                        | 214                     | 218                        | 220                        |
| 175                      | 113                    | 119                        | 115                        | 206                     | 210                        | 211                        |
| 165                      | 143                    | 129                        | 125                        | 207                     | 210                        | 209                        |
| 180                      | 109                    | 115                        | 121                        | 211                     | 214                        | 218                        |

T a b e l l e 5

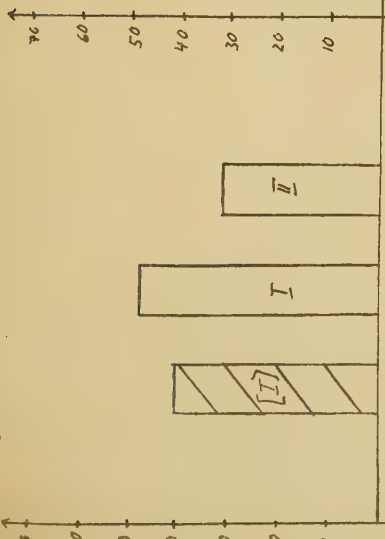
(V. Versuchsreihe. 50  $\mu$  Oestransulfat s.c./100 g Ratte.  
30 Minuten zuvor 5 mg Pendiomid i.v./100 g Ratte.)

| Tier-<br>gewicht<br>in g | Farbstoff-Quaddel      |                            |                             | Farbstoff+Hyase-Quaddel |                            |                             |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                          | vor<br>mm <sup>2</sup> | 90'nach<br>mm <sup>2</sup> | 150'nach<br>mm <sup>2</sup> | vor<br>mm <sup>2</sup>  | 90'nach<br>mm <sup>2</sup> | 150'nach<br>mm <sup>2</sup> |
| 145                      | 135                    | 148                        | 165                         | 209                     | 212                        | 216                         |
| 140                      | 145                    | 151                        | 159                         | 205                     | 209                        | 210                         |
| 155                      | 134                    | 144                        | 157                         | 210                     | 213                        | 214                         |
| 140                      | 139                    | 143                        | 151                         | 200                     | 204                        | 203                         |
| 165                      | 130                    | 141                        | 151                         | 201                     | 207                        | 207                         |

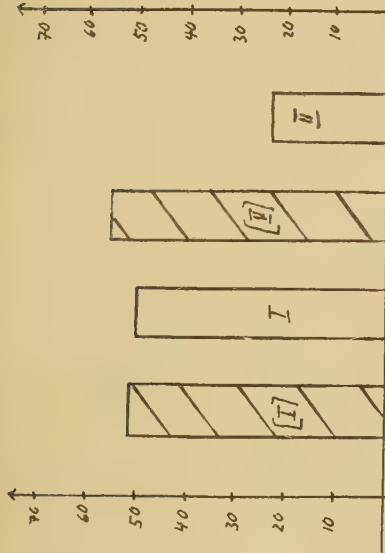
T a b e l l e 6

(VI. Versuchsreihe. Bad in einer Suspension des Bad  
Reichenhaller Moovorkommens in einer Verdünnung 1:500  
bei 37°C und einer Badedauer von 30 Minuten.  
30 Minuten zuvor 5 mg Pendiomid i.v./100 g Ratte.)

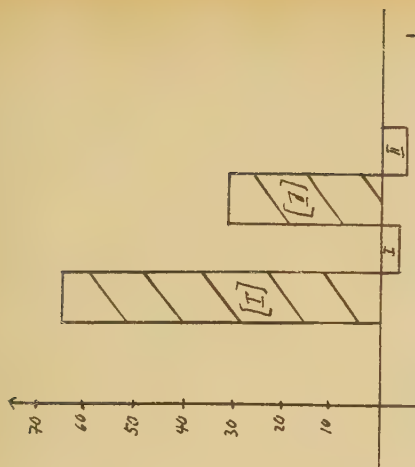
% Hemmung



18 Adrenalin z.v. / 100 g Tier.  
30' zuvor 5 mg Pseudoionid z.v.  
pro 100 g Tier.  
I: Hyaluronidase - Hemmung  
nach 15'  
II: Hyaluronidase - Hemmung  
nach 30'



18 Nor-Adrenalin z.v. / 100 g Tier.  
30' zuvor 5 mg Pseudoionid z.v.  
pro 100 g Tier.  
I: Hyaluronidase - Hemmung  
nach 15'  
II: Hyaluronidase - Hemmung  
nach 30'

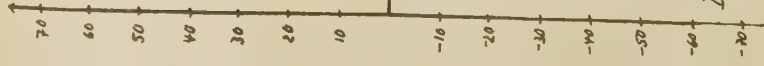


20 mg Phenylbutazon z.c.  
pro 100 g Tier. 30' zuvor  
5 mg Pseudoionid z.v. / 100 g Tier.  
I: Hyaluronidase - Hemmung  
nach 60'  
II: Hyaluronidase - Hemmung  
nach 90'



In diesen Versuchsreihen wurde den Tieren kein Pseudoionid appliziert.

% Hemmung



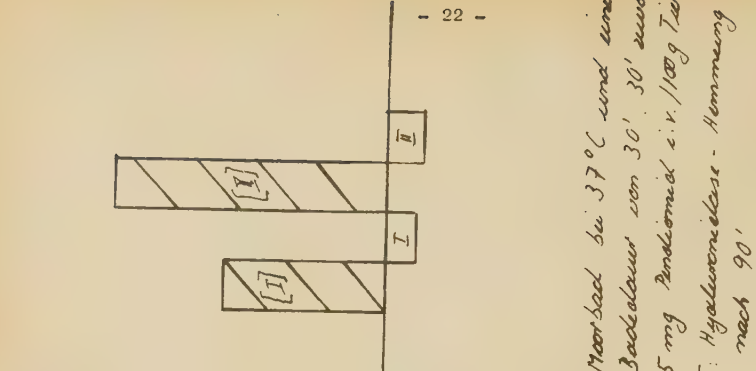
2,5 mg Prednisolon s.c. / 100 g Tier.  
 30' zuvor 5 mg Pondiomid i.v.  
 pro 100 g Tier  
 I: Hyaluronidase-Hemmung nach 80'  
 II: Hyaluronidase-Hemmung nach 120'



50 g Oestronausf. s.c. / 100 g Tier.  
 30' zuvor 5 mg Pondiomid i.v.  
 pro 100 g Tier.  
 I: Hyaluronidase-Hemmung nach 20'  
 II: Hyaluronidase-Hemmung nach 50'



5 mg Prednisolon i.v. / 100 g Tier.  
 I: Hyaluronidase-Hemmung nach 90'  
 II: Hyaluronidase-Hemmung nach 150'



Moortbad bei 37°C und einer Badedauer von 30'  
 I: Hyaluronidase-Hemmung  
 II: Hyaluronidase-Hemmung



In diesen Versuchsreihen wurde den Tieren kein Pondiomid appliziert.

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 538   | 134,5 | 3,51              | - |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 163   | 81,5  | 2,13              | - |
| Rest-Varianz       | 8  | 306   | 38,3  |                   |   |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 1.007 | 71,9  |                   |   |

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0,278; \quad p = 80\%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ     | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|-------|---------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 1.021 | 255,3   | 10,59             | 1,0% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 3.463 | 1.731,5 | 71,84             | 0,1% |
| Rest-Varianz       | 8  | 193   | 24,1    |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 4.677 | 334,1   |                   |      |

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 3,597; \quad p = 10\%$$

T a b e l l e 7  
(Versuchsreihe 1)

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 1.263 | 315,7 | 32,54             | 0,1% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 20    | 10,0  | 1,03              | -    |
| Rest-Varianz       | 8  | 78    | 9,7   |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 1.361 | 97,2  |                   |      |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0,759; p = 50\%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ     | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|-------|---------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 708   | 177,0   | 13,01             | 1,0% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 6.824 | 3.412,0 | 100,00            | 0,1% |
| Rest-Varianz       | 8  | 109   | 13,6    |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 7.641 | 545,8   |                   |      |

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2,776; p = 20\%$

Tabelle 8  
(Versuchsreihe 2)

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ  | F <sub>emp.</sub> | p  |
|--------------------|----|-----|------|-------------------|----|
| Zwischen Tieren    | 3  | 131 | 43,7 | 11,81             | 1% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 131 | 65,5 | 17,70             | 1% |
| Rest-Varianz       | 6  | 22  | 3,7  |                   |    |
| Gesamt-Varianz     | 11 | 284 | 25,8 |                   |    |

$n = 2$ ;  $\chi^2_{\text{emp.}} = 1,249$ ;  $p = 50\%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p  |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|----|
| Zwischen Tieren    | 3  | 1.636 | 545,3 | 10,35             | 1% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 38    | 19,0  | -                 |    |
| Rest-Varianz       | 6  | 316   | 52,7  |                   |    |
| Gesamt-Varianz     | 11 | 1.990 | 180,9 |                   |    |

$n = 2$ ;  $\chi^2_{\text{emp.}} = 3,531$ ;  $p = 10\%$

Vergleich der Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|--------|-----------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 3  | 1.318  | 439,33    | 12,38             | 1,0% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 154    | 77,00     | 2,17              | -    |
| Zwischen Quaddeln  | 1  | 37.683 | 37.683,00 | 100,00            | 0,1% |
| Tiere - Zeiten     | 6  | 124    | 20,66     | -                 |      |
| Tiere - Quaddeln   | 3  | 449    | 149,66    | 4,22              | -    |
| Zeiten - Quaddeln  | 2  | 16     | 8,00      | -                 |      |
| Rest-Varianz       | 6  | 213    | 35,50     |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 23 | 39.957 | 1.737,26  |                   |      |

Tabelle 9  
(Versuchsreihe 3)

### Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-----|-------|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 70  | 17,5  | -                 |   |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 371 | 185,5 | 3,67              | - |
| Rest-Varianz       | 8  | 405 | 50,6  |                   |   |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 846 | 60,4  |                   |   |

$n = 2$ ;  $\chi^2_{\text{emp.}} = 2,125$ ;  $p = 30\%$

### Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|-----|-------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 678 | 169,5 | 54,67             | 0,1% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 73  | 36,5  | 11,77             | 1,0% |
| Rest-Varianz       | 8  | 25  | 3,1   |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 776 | 55,4  |                   |      |

$n = 2$ ;  $\chi^2_{\text{emp.}} = 0,427$ ;  $p = 80\%$

### Vergleich der Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|--------|-----------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 481    | 120,25    | 3,89              | 5,0% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 379    | 189,50    | 6,14              | 5,0% |
| Zwischen Quaddeln  | 1  | 57.203 | 57.203,00 | 100,00            | 0,1% |
| Tiere - Zeiten     | 8  | 183    | 22,87     | -                 |      |
| Tiere - Quaddeln   | 4  | 267    | 66,75     | 2,16              | -    |
| Zeiten - Quaddeln  | 2  | 65     | 32,50     | 1,05              | -    |
| Rest-Varianz       | 8  | 247    | 30,87     |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 29 | 58.825 | 2.028,45  |                   |      |

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|---|
| Zwischen Tieren    | 4  | 795   | 198,7 | 3,46              | - |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 27    | 13,5  | -                 |   |
| Rest-Varianz       | 8  | 460   | 57,5  |                   |   |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 1.282 | 91,6  |                   |   |

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 8,695; p = 1\%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|-----|-------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 451 | 112,7 | 36,35             | 0,1% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 42  | 21,0  | 6,77              | 5,0% |
| Rest-Varianz       | 8  | 25  | 3,1   |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 518 | 37,0  |                   |      |

Vergleich der Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|--------|-----------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 227    | 56,75     | 2,67              | -    |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 4      | 2,00      | -                 |      |
| Zwischen Quaddeln  | 1  | 59.585 | 59.585,00 | 100,00            | 0,1% |
| Tiere - Zeiten     | 8  | 315    | 39,37     | 1,85              | -    |
| Tiere - Quaddeln   | 4  | 1.019  | 254,75    | 11,99             | 1,0% |
| Zeiten - Quaddeln  | 2  | 65     | 32,50     | 1,53              | -    |
| Rest-Varianz       | 8  | 170    | 21,25     |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 29 | 61.385 | 2.116,72  |                   |      |

Farbstoff-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ   | MAQ   | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|-------|-------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 226   | 56,5  | 4,22              | 5,0% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 1.005 | 502,5 | 37,50             | 0,1% |
| Rest-Varianz       | 8  | 107   | 13,4  |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 1.338 | 95,6  |                   |      |

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0,812; p = 50\%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

| Varianz-Komponente | n  | SAQ | MAQ  | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|-----|------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 236 | 59,0 | 45,38             | 0,1% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 70  | 35,0 | 26,92             | 0,1% |
| Rest-Varianz       | 8  | 10  | 1,3  |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 14 | 316 | 22,6 |                   |      |

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0,523; p = 70\%$$

Vergleich der Quaddel-Typen

| Varianz-Komponente | n  | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | p    |
|--------------------|----|--------|-----------|-------------------|------|
| Zwischen Tieren    | 4  | 338    | 84,50     | 16,90             | 0,1% |
| Zwischen Zeiten    | 2  | 781    | 390,50    | 78,10             | 0,1% |
| Zwischen Quaddeln  | 1  | 28.644 | 28.644,00 | 100,00            | 0,1% |
| Tiere - Zeiten     | 8  | 78     | 9,75      | 1,95              | -    |
| Tiere - Quaddeln   | 4  | 124    | 31,00     | 6,20              | 5,0% |
| Zeiten - Quaddeln  | 2  | 294    | 147,00    | 29,40             | 0,1% |
| Rest-Varianz       | 8  | 40     | 5,00      |                   |      |
| Gesamt-Varianz     | 29 | 30.299 | 1.044,79  |                   |      |

|            | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| $F_v$      | 120       | 72    |                         |         |           |
| $FH_v$     | 203       | 41    |                         |         |           |
| $F_{15'}$  | 115       | 76    | - 5                     |         |           |
| $FH_{15'}$ | 166       | 213   | - 37                    | 42,5%   | 1%        |
| $F_{30'}$  | 112       | 63    | - 7                     |         |           |
| $FH_{30'}$ | 181       | 48    | - 22                    | 25,3%   | 1%        |

T a b e l l e 13  
(Versuchsreihe 1)

|            | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| $F_v$      | 114       | 166   |                         |         |           |
| $FH_v$     | 217       | 136   |                         |         |           |
| $F_{15'}$  | 111       | 100   | - 3                     |         |           |
| $FH_{15'}$ | 165       | 35    | - 52                    | 49,9%   | 1%        |
| $F_{30'}$  | 113       | 70    | - 1                     |         |           |
| $FH_{30'}$ | 193       | 33    | - 24                    | 23,1%   | 1%        |

T a b e l l e 14  
(Versuchsreihe 2)

|            | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | D     | Sicherung |
|------------|-----------|-------|-------------------------|-------|-----------|
| $F_v$      | 126       | 12    |                         |       |           |
| $FH_v$     | 208       | 317   |                         |       |           |
| $F_{60'}$  | 133       | 9     | + 7                     | + 4,8 | -         |
| $FH_{60'}$ | 211       | 301   | + 3                     | + 4,8 | -         |
| $F_{90'}$  | 134       | 30    | + 8                     | + 5,8 | -         |
| $FH_{90'}$ | 212       | 33    | + 4                     | + 5,8 | -         |

T a b e l l e 15  
(Versuchsreihe 3)

|             | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | D     | Sicherung |
|-------------|-----------|-------|-------------------------|-------|-----------|
| $F_v$       | 125       | 66    |                         |       |           |
| $FH_v$      | 215       | 47    |                         |       |           |
| $F_{80'}$   | 127       | 38    | + 2                     | + 2,2 | -         |
| $FH_{80'}$  | 217       | 77    | + 2                     | + 2,2 | -         |
| $F_{120'}$  | 137       | 15    | + 12                    | + 8,4 | 5%        |
| $FH_{120'}$ | 220       | 51    | + 5                     | + 8,4 | 5%        |

T a b e l l e 16  
(Versuchsreihe 4)

|            | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | D     | Sicherung |
|------------|-----------|-------|-------------------------|-------|-----------|
| $F_v$      | 123       | 266   |                         |       |           |
| $FH_v$     | 208       | 25    |                         |       |           |
| $F_{20'}$  | 120       | 33    | - 3                     | 0     |           |
| $FH_{20'}$ | 211       | 31    | + 3                     | 0     |           |
| $F_{50'}$  | 121       | 15    | - 2                     | + 0,8 | -         |
| $FH_{50'}$ | 212       | 63    | + 4                     | + 0,8 | -         |

T a b e l l e 17  
(Versuchsreihe 5)

|             | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ | Hemmung | Sicherung |
|-------------|-----------|-------|-------------------------|---------|-----------|
| $F_v$       | 137       | 32    |                         |         |           |
| $FH_v$      | 205       | 20    |                         |         |           |
| $F_{90'}$   | 145       | 16    | + 8                     |         | 1%        |
| $FH_{90'}$  | 209       | 13    | + 4                     | - 6,8%  | 1%        |
| $F_{150'}$  | 157       | 35    | + 20                    |         | 1%        |
| $FH_{150'}$ | 210       | 27    | + 5                     | - 8,5%  | 1%        |

T a b e l l e 18  
(Versuchsreihe 6)

### Diskussion

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß der hyaluronidasehemmende Effekt des Adrenalins und Noradrenalins durch den Ganglienblocker Pendiomid nicht blockiert wird. Die Abweichungen gegenüber der Vergleichsversuchsreihe ohne Pendiomidapplikation liegen im Bereich der Fehlerbreite. Dagegen wird der hyaluronidasehemmende Effekt des Phenylbutazons, des Prednisolons, des Oestronsulfates und der Moorbäder durch vorherige Applikation des Ganglioplegicums voll blockiert. Untersuchungen unter dem Einfluß von Ganglienblockern auf die Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen liegen bisher nicht vor. Lediglich S c h w a l b a c h <sup>29</sup> konnte bereits zeigen, daß auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Natriumsalicylates durch die Ganglienblocker Pendiomid, Ecolid, Camphidonium und Pentonium aufgehoben wird. Er wies ferner nach, daß die Hyaluronidase-Aktivität durch Ganglienblocker selbst nicht wesentlich beeinflusst wird. Wenn nach E i c h h o l t z <sup>23</sup> die Ganglienblocker eine Blockierung des Nebennierenmarkes bedingen, so würden die Ergebnisse dieser Arbeit für eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung der hyaluronidasehemmenden Substanzen sprechen. Dieses ist umsomehr der Fall, als die Hyaluronidasehemmung der Nebennierenmarkcatecholamine selbst durch Pendiomid nicht blockiert wurde.

### Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß eines Ganglienblockers auf den hyaluronidasehemmenden Effekt mehrerer hyaluronidasehemmend wirkender Substanzen untersucht. Es wurde festgestellt, daß die Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität durch Phenylbutazon, Oestronsulfat, Prednisolon und Moorbäder ausbleibt, wenn vorher das Ganglioplegicum Pendiomid appliziert wird. Eine Ausnahme machen die Nebennierenmarkcatecholamine Adrenalin und Noradrenalin, deren hyaluronidasehemmende Wirkung durch Pendiomid nicht blockiert werden kann. Im Zusammenhang mit den Feststellungen anderer Autoren sprechen die Befunde dieser Arbeit für eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung der in vivo hyaluronidasehemmend wirksamen Stoffe.

# Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
- 2) Mathies, H.: Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
- 3) Mathies, H., Biechele, I. u. Hartmann, M.: Ärztl. Forsch. im Druck
- 4) Glück, A.: Diss. München 1959
- 5) Mathies, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
- 6) Mathies, H.: Med. Mschr. 12, 685 (1958)
- 7) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
- 8) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 2, 503 (1958)
- 9) Mathies, H.: VI. Int. Kongr. Univ. Moorforsch. Juni 1959 Brüssel u. Spa
- 10) Mathies, H.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 64, 617 (1958)
- 11) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 12) Domenjoz, R.: Arch exp. Path. u. Pharmacol. 225, 14 (1955)
- 13) Jung, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 14) Sayers, G. u. Sayers, M.: Endocrinology 40, 256 (1947)
- 15) Mathies, H.: Arch. int. pharmacodyn. CXXIII, 334 (1960)
- 16) Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 17) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J. u. Schmidt, D.: Med. exp. 1, 64 (1959)
- 18) Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 19) Moe, G.K. u. Shideman, F.E.: Ann. Rev. Physiol. II, 565 (1949) zit.:  
Bein, J.H. u. Meier, R.: Experientia VI/9, 351 (1950)
- 20) Klupp, H.: Arzneimittelforsch. 7, 123 (1957)
- 21) Zaimis, E.J.: J. Pharmacy Pharmacol., London 7, 497 (1955), zit.:  
Klupp, H. (20)
- 22) Bein, H.J. u. Meier, R.: Schweiz. med. Wschr. 81, 446 (1951)
- 23) Eichholtz, F.: Lehrb. d. Pharmacol., Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg, 80 (1957)
- 24) Hartmann, M.: Diss. München 1959
- 25) Schlierf, G.: Diss. München 1959
- 26) Rösch, U.: Diss. München 1959
- 27) Wilhelmi, G.: zit. Domenjoz, R. (12)
- 28) Madinaveitia, J.: Biochemic. 32, 1806 (1938)
- 29) Schwalbach, K.: Diss. München 1959

Abschließend danke ich Herrn Professor Dr. W. Seitz herzlich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. H. Mathies bin ich für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung und Gestaltung der Arbeit zu besonderem Dank verbunden. Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich möchte ich für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse danken.

Als drittes von vier Kindern des Facharztes für innere Krankheiten Dr. med. et Dr. med. dent. Carl Oestreich, Chefarzt der inneren Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses in Kassel, und seiner Ehefrau Dr. med. dent. Leonie Oestreich, geb. Sieglar, wurde ich am 18. September 1935 in Kassel geboren. Nach vier Volksschuljahren in Kassel und Bad Wildungen, besuchte ich das katholische Realgymnasium Engelsburg in Kassel, in dem ich 1955 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommer 1955 begann ich das medizinische Studium an der Philipps-Universität in Marburg und bestand dort im Sommer 1957 die ärztliche Vorprüfung. Nach je einem klinischen Semester in Innsbruck und Wien führte ich mein medizinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort, wo ich im August 1960 mit meinem Staatsexamen beginnen werde.





